



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: 2 238 015

(21) Número de solicitud: 200400205

(51) Int. Cl.7: C07D 487/04, C07D 277/04

A61K 31/4188, A61K 31/381

A61P 9/10

// (C07D 487/04, C07D 209/00

C07D 235:00)

(C07D 487/04, C07D 221:00

C07D 235:00)

(C07D 487/04, C07D 209:00

C07D 241:00

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: 30.01.2004

(71) Solicitante/s: CEPA SCHWARZ PHARMA, S.L.
Pº de la Castellana, 141
28046 Madrid, ES

(43) Fecha de publicación de la solicitud: 01.08.2005

(72) Inventor/es: López Rodríguez, María Luz;
Benhamú Salama, Bellinda;
Río Zambrana, Joaquín del;
Frechilla Manso, Diana y
Marco Martínez, Isabel

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
01.08.2005

(74) Agente: Justo Vázquez, Jorge Miguel de

(54) Título: Derivados de cicloalcanodionas con actividad neuroprotectora.

(57) Resumen:

Derivados de cicloalcanodionas con actividad neuroprotectora.

La presente invención se refiere a ciertos derivados de cicloalcanodionas sustituidos con un resto croman-2-il o quinolin-2-il o -O-fenilo, que son agonistas del subtipo de receptor de serotonina (5-hidroxíptamina, 5-HT) 5-HT_{1A}, a sus isómeros estereoquímicos, sus sales farmacéuticamente aceptables y su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados patológicos para los que está indicado un agonista de estos receptores.

ES 2 238 015 A1

DESCRIPCIÓN

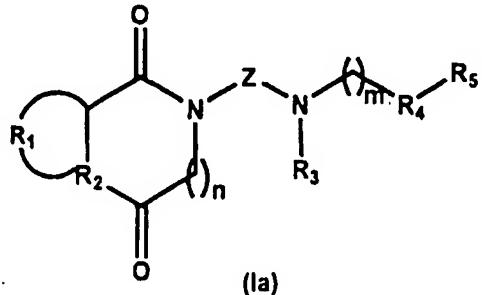
Derivados de cicloalcanodionas con actividad neuroprotectora.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos derivados de cicloalcanodionas sustituidos invariablemente con un resto cromán-2-ilo, quinolin-2-ilo o -O-fenilo, que son agonistas del subtipo de receptor de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT_{1A}), a sus isómeros estereoquímicos y su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de 10 estados patológicos para los que está indicado un agonista de estos receptores.

Estado de la técnica anterior

En el documento PCT/ES03/00394 se describen derivados de cicloalcanodionas que se corresponden con la fórmula general Ia:



30

donde:

35 R₁ se selecciona entre el grupo formado por H, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-S-CH₂, -S-CH₂-CH₂-;

R₂ se selecciona entre el grupo formado por N, S;

n tiene un valor de 0 ó 1;

40 Z se selecciona entre el grupo formado por C₂-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo;

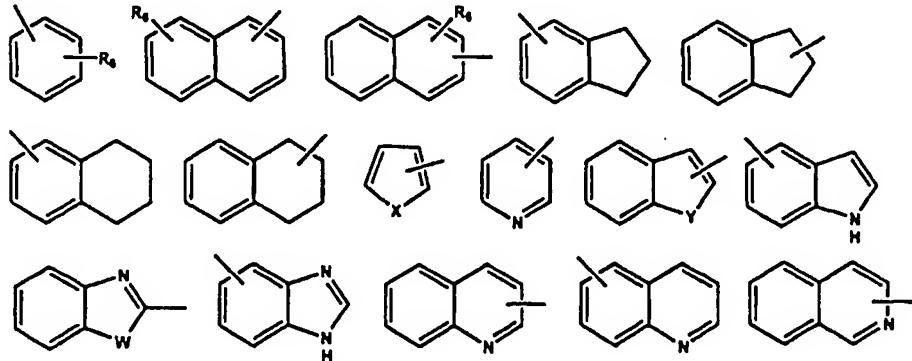
R₃ se selecciona entre el grupo formado por H, C₁-C₁₀-alquilo, arilo, aralquilo;

m tiene un valor de 0 a 2;

45 R₄ se selecciona entre el grupo formado por O, CH₂;

R₅ se selecciona entre el grupo formado por:

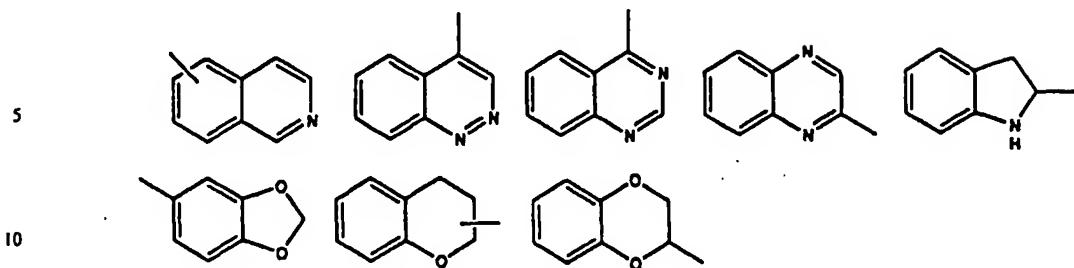
50



55

60

65



donde:

- 15 R₆ se selecciona entre el grupo formado por H, C₁-C₅-alquilo, C₁-C₅-alcoxilo, OH, F, Cl, Br, I;
X se selecciona entre el grupo formado por O, S, NH, NCH₃;

20 Y se selecciona entre el grupo formado por O, NH;
W se selecciona entre el grupo formado por S, NH.

En dicho documento se describen ensayos de desplazamiento de radioligandos para la caracterización de la afinidad y selectividad *in vitro* en los receptores cerebrales 5-HT_{1A} de algunos de los posibles compuestos representados por la fórmula de Markush anterior (Ia), mientras que el carácter funcional (agonista/antagonista) fue determinado mediante el estudio de su efecto sobre la adenilato ciclase en células He-La transfectadas con el receptor 5-HT_{1A} humano, midiendo su efecto inhibidor sobre la estimulación de la enzima inducida por forskolina para los compuestos:

- 30 ■ 2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (a)

35 ■ 2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-b]tiazol, (b)

 ■ 2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-c]tiazol, (c)

 ■ 3-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina, (d)

 ■ 2-[4-[2-(Fenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (e)

40 Para estos mismos compuestos (a, b, c, d, e) se realizó un ensayo de caracterización funcional *in vivo* mediante la cuantificación de la hipotermia asociada a la estimulación del receptor. Además el efecto neuroprotector se evaluó mediante modelos experimentales *in vitro*, empleando cultivos primarios de hipocampo de rata expuestos a privación de suero (compuestos a, d y e), a una concentración tóxica de glutamato (compuesto a) o incubados en condiciones de hipoxia y ausencia de glucosa (compuesto a). Por otro lado, la determinación de la acción neuroprotectora *in vivo* se evaluó tanto en el modelo de isquemia global transitoria en gerbos (compuestos a y e) como en el modelo de isquemia focal permanente en rata (compuesto a).

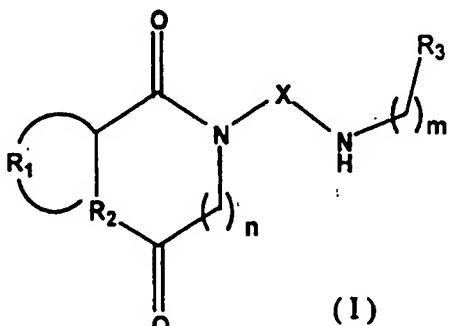
Explicación de la invención

- 50 La presente invención se refiere a un grupo de derivados de cicloalcanodiona que están sustituidos invariablemente con un resto croman-2-ilo, un resto quinolin-2-ilo o un resto -O-fenilo.

En extensos estudios se ha identificado sorprendentemente una clase de compuestos con una elevada afinidad hacia el receptor 5-HT_{1A} y excepcionales propiedades neuroprotectoras.

- 55 La afinidad hacia el 5-HT_{1A} se ha demostrado mediante ensayos de desplazamiento de radioligandos *in vitro*. Asimismo, se ha caracterizado su afinidad hacia los receptores serotonérgicos 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄ y 5-HT₇, transportador de 5-HT, receptor adrenérgico α_1 y dopamínérgico D₂. El carácter funcional (agonista/antagonista) de los nuevos ligandos se estudió determinando la inhibición del efecto estimulante de la forskolina sobre la adenilato-ciclasa y estudiando, además, *in vivo*, el carácter agonista 5-HT_{1A} de los nuevos compuestos mediante análisis de la hipotermia. Del mismo modo, los compuestos de la presente invención han mostrado una acción neuroprotectora *in vitro* sobre cultivos primarios de hipocampo de rata, considerando aquellos modelos de muerte neuronal (deprivación de factores tróficos y deprivación de oxígeno y glucosa) en que resultan más eficaces los agonistas serotonérgicos 5-HT_{1A}. También se estudió el efecto protector frente al infarto cerebral inducido por oclusión permanente de la arteria cerebral media en la rata.

En concreto la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I:



una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o una de sus formas estereoquímicamente isómeras, donde:

- 20 R₁ se selecciona entre el grupo formado por H, -(CH₂)₃ y -(CH₂)₄-;
- 25 R₂ se selecciona entre el grupo formado por N, S;
- 30 n tiene un valor de 0 ó 1;
- 35 X se selecciona entre el grupo formado por C₂-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo y -CH₂-Y-CH₂- (donde Y es fenilo);
m tiene un valor de 1 ó 2;
- 40 R₃ se selecciona entre el grupo formado por croman-2-ilo, quinolin-2-ilo y -O-fenilo, donde el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido por C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi o halógeno;
con la excepción de 2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 3-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina, 3-[5-[(Croman-2-il)metilamino]pentil]-2,4-dioxotiazolidina, 3-[6-[(Croman-2-il)metilamino]hexil]-2,4-dioxotiazolidina, 2-[4-[2-(Fenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 3-[4-[2-(Fenoxi)etilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, m es 1 y R₃ es croman-2-ilo.

- 45 Según una realización más preferida de la presente invención, ésta proporciona compuestos de fórmula (I) donde: m es 1; R₃ es croman-2-ilo; R₁ se selecciona entre el grupo formado por -(CH₂)₃- y -(CH₂)₄-; R₂ es N; n es O; y X es C₂-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o -CH₂-Y-CH₂-; donde Y es fenilo.
- 50 Son aún más preferidos aquellos compuestos donde m es 1; R₃ es croman-2-ilo; R₁ se selecciona entre el grupo formado por -(CH₂)₃- y -(CH₂)₄-; R₂ es N; n es O; y X es C₂-C₁₀-alquilo, (E)-2-buteno, 3-metilbencílo o 4-metilben-

- 55 De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, ésta proporciona compuestos de fórmula (I) donde: m es 1; R₃ es croman-2-ilo; R₁ se selecciona entre el grupo formado por -(CH₂)₃- y -(CH₂)₄-; R₂ es N; n es 1; y X es C₂-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o -CH₂-Y-CH₂-; donde Y es fenilo.

- 60 De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I) donde: R₁ es H; R₂ es S; n es O; m es 1; R₃ es croman-2-ilo; y X se selecciona entre el grupo formado por C₂-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo o -CH₂-Y-CH₂-; donde Y es fenilo.

En otra realización más preferida de la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I) donde: R₁ es H; R₂ es S; n es O; m es 1; R₃ es croman-2-ilo; y X es C₂-C₁₀-alquilo.

- 65 Son preferidos aquellos compuestos de fórmula (I) en los que m es 2 y R₃ es -O-fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilo o halógeno. En otra realización más preferida de la presente invención, R₁ se selecciona entre el grupo formado por -(CH₂)₃- y -(CH₂)₄-; R₂ es N; n es 0 ó 1; X es C₂-C₁₀-alquilo; m es 2; y R₃ es -O-fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilo o halógeno. Compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que R₁ es -(CH₂)₃-; R₂ es N; n es 0; X es C₂-C₁₀-alquilo; m es 2; y R₃ es -O-fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilo o halógeno. Aún más preferidos son aquellos compuestos tal y como se describen anteriormente, en los que además el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etilo, propilo, isopropilo o bromo.

ES 2 238 015 A1

De acuerdo con otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) donde m es 1 y R₃ es quinolin-2-ilo. Especialmente preferidos son aquellos compuestos en los que m es 1; R₁ se selecciona entre el grupo formado por -(CH₂)₃- y -(CH₂)₄-; R₂ es N; n es 0 ó 1; y X es C₂-C₁₀-alquilo. Son particularmente preferidos los compuestos en los que m es 1, R₁ es -(CH₂)₃-, R₂ es N, n es 0 y X es C₂-C₁₀-alquilo.

5

En el contexto de la presente invención, el término "C₂-C₁₀-alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono.

10 El término "C₂-C₁₀-alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace.

15 El término "C₁-C₆-alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, saturada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

15 El término "halógeno", tal como se entiende en la presente invención, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Los compuestos de la presente invención pueden incluir enantiómeros dependiendo de su asimetría o diastereoisómeros. Estereoisomería respecto a dobles enlaces es también posible, por lo tanto en algunos casos la molécula puede existir como el isómero (E) o el isómero (Z). Tanto cada uno de los distintos isómeros como las mezclas están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

25 La expresión formas estereoquímicamente isómeras, tal como se utiliza en esta memoria, define todas las formas isómeras posibles en las cuales pueden presentarse los compuestos de fórmula (I). A no ser que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos designa la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isómeras posibles, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica.

30 Siempre que se utilice más adelante en esta memoria, la expresión compuestos de fórmula (I) tiene por objeto incluir también las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisoméricas.

30

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente en esta memoria tienen por objeto comprender las formas de sal de adición de ácido que pueden obtenerse convenientemente por tratamiento de la forma de base de los compuestos de fórmula (I) con ácidos apropiados tales como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y análogos; o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, los ácidos acético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, paroico y análogos. Inversamente, dichas formas de sal de adición de ácido pueden convertirse en las formas de base libre por tratamiento con una base apropiada.

40

La expresión sal de adición de ácido comprende también los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de dichas formas son hidratos, alcoholatos y análogos.

En el ámbito de la presente invención serán preferentes las sales fisiológicamente compatibles.

45

Método general de preparación de los compuestos de la presente invención:

50

Sobre 2,0 mmol de la alquilamina correspondiente disuelta en 2 mL de acetonitrilo seco, se adiciona, lentamente y gota a gota, una disolución de 1,3 mmol del derivado halogenado correspondiente disuelto en 5 mL de acetonitrilo seco. La mezcla de reacción se calienta a 60°C con agitación durante 4-6 horas (c.c.f.). Tras enfriar, el disolvente se elimina a presión reducida, el residuo se disuelve en cloruro de metileno (25 mL) y se lava con una disolución acuosa de carbonato potásico al 20%. A continuación, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhídrico y el disolvente se elimina a presión reducida. El aceite resultante se purifica mediante chromatografía en columna de gel de silice en la mezcla de disolventes adecuada, obteniéndose el producto final en forma de base libre. El compuesto se transforma en su hidrocloruro y se purifica por recristalización.

55

Los productos finales se han caracterizado estructuralmente mediante técnicas de IR, RMN y análisis elemental cuantitativo. Para una mayor facilidad de manejo, cuando el producto final no es cristalino se transforma en una sal farmacéuticamente aceptable, derivada de un ácido inorgánico u orgánico.

60

Compuestos preferidos de la presente invención son:

65

- 2-[4-[(Croman-2(R)-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 2-[4-[(Croman-2(S)-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-a]piridina;
- 2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-a]pirazina;

- 2-[5-[(Croman-2-il)metilamino]pentil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 2-[6-[(Croman-2-il)metilamino]hexil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 5 • 2-[3-[(Croman-2-il)metilamino]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 3-[8-[(Croman-2-il)metilamino]octil]-2,4-dioxotiazolidina;
- 10 • 2-[8-[(Croman-2-il)metilamino]octil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 2-[3-[[Croman-2-il)metilamino]metil]bencil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 15 • 2-[4-[[Croman-2-il)metilamino]metil]-bencil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- (E)-2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]but-2-enil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 20 • 2-[4-[2-(o-Metoxifenoxy)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 2-[4-[2-(m-Metoxifenoxy)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 25 • 2-[4-[2-(o-Bromofenoxy)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 2-[4-[2-(m-Bromofenoxy)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 30 • 2-[4-[2-(o-Etilfenoxy)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 2-[4-[2-(m-Etilfenoxy)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
- 35 • 2-[4-[2-(o-Isopropilfenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;

sus sales farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isómeras.

La muerte celular producida por deprivación de oxígeno y glucosa en cultivos primarios de neuronas de hipocampo de rata es un modelo que guarda una similitud mucho más estrecha con el infarto cerebral que la muerte celular producida por deprivación de suero en el medio de cultivo. Mientras que en este último modelo, la muerte, de naturaleza apoptótica, tiene lugar por la eliminación de los factores tróficos del medio, la deprivación de oxígeno y glucosa produce una muerte de características similares a la que tiene lugar en el *ictus* isquémico. De acuerdo con el valor predictivo de estos estudios *in vitro*, el compuesto (a) del documento PCT/ES03/00394 sólo ejerció un efecto protector frente al infarto cerebral inducido por oclusión permanente de la arteria cerebral media en la rata a la dosis de 2 mg/kg. En cambio, como se indica más adelante en la presente memoria, el compuesto (a) aquí descrito, con un efecto neuroprotector igual que (-)-BAYx3702 y unas cuatro veces mayor que el compuesto (a) del anterior documento frente a la muerte por anoxia, redujo significativamente el volumen de infarto cortical en el mismo modelo de isquemia focal en la rata a una dosis acumulada mucho más baja, 0,04 mg/kg, similar a la dosis efectiva de (-)-BAYx3702 en este modelo.

Teniendo en cuenta su afinidad por el receptor 5-HT_{1A} y su capacidad de neuroprotección, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento y/o la prevención de estados patológicos en los que están indicados los agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, como por ejemplo el tratamiento y/o profilaxis del daño cerebral producido por el *ictus* tromboembólico o por traumatismos craneoencefálicos, así como para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Parkinson, la depresión, la migraña y/o el dolor, psicosis (por ejemplo esquizofrenia); desórdenes de conducta, tales como desórdenes de ansiedad (por ejemplo desórdenes obsesivos compulsivos, ansiedad generalizada), y desórdenes de agresividad (incluyendo desórdenes mixtos agresivos-ansiedad/depresivos); desórdenes del tracto urinario.

60 Por tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno cualquiera de los compuestos de fórmula (I) junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 La presente invención se refiere también al uso de los compuestos de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, del daño cerebral producido por el *ictus* tromboembólico o por traumatismos craneoencefálicos, la depresión, la migraña y/o el dolor, psicosis (por ejemplo esquizofrenia); desórdenes de conducta, tales como desórdenes de ansiedad (por ejemplo desórdenes obsesivos

compulsivos, ansiedad generalizada), y desórdenes de agresividad (incluyendo desórdenes mixtos agresivos-ansiedad/depresivos); desórdenes del tracto urinario (por ejemplo incontinencia).

- Otro aspecto de la presente invención, proporciona un método de tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, del daño cerebral producido por el *ictus* tromboembólico o por traumatismos craneoencefálicos, la depresión, la migraña y/o el dolor, psicosis (por ejemplo esquizofrenia); desórdenes de conducta, tales como desórdenes de ansiedad (por ejemplo desórdenes obsesivos compulsivos, ansiedad generalizada), y desórdenes de agresividad (incluyendo desórdenes mixtos agresivos-ansiedad/depresivos); desórdenes del tracto urinario (por ejemplo incontinencia), que comprende la administración a un paciente aquejado de cualquiera de estas enfermedades, de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) tal y como se describe en la presente memoria.

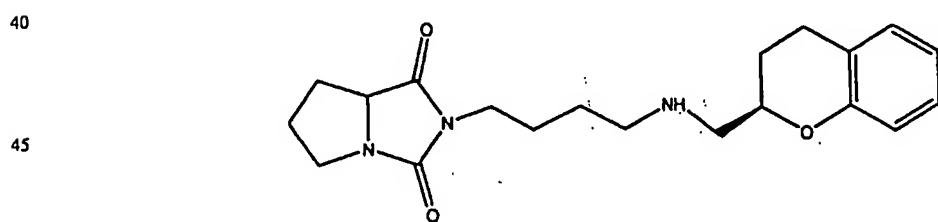
Para facilidad de administración, los compuestos de la presente invención pueden formularse en diversas formas farmacéuticas. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas usualmente para fármacos administrados por vía sistémica o local externa. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición de ácido, como ingrediente activo se combina en mezcla finita con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una gran diversidad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas se encuentran deseablemente en forma de dosis unitaria adecuada, preferiblemente para administración por vías oral, rectal, o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y análogos en el caso de preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, ligantes, agentes desintegradores y análogos en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para favorecer la solubilidad. Pueden prepararse, por ejemplo, soluciones inyectables en las cuales el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. También, los compuestos de la presente invención pueden ser administrados transdérmicamente.

La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1

2- [*4-[(Croman-2(R)-il)methylamino]butyl]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (diastereoisómeros)* (I)



Cromatografía: acetato de etilo.

Rto: 35%

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,47-1,86 (m, 5H, -(CH₂)₂-, H₁), 1,91-2,12 (m, 4H, 2H_{3'}, 2H₆), 2,16-2,34 (m, 1H, H_{1'}), 2,64-2,92 (m, 6H, 2CH₂NH, 2H_{4'}), 3,16-3,28 (m, 1H, H₅), 3,48 (t, = 9,1; 7,3 Hz, 1H, H_{7a}), 4,11-4,18 (m, 1H, H_{2'}), 6,81 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H_{6'}, H_{7'}), 7,00-7,10 (m, 2H, H_{5'}, H_{7'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,6 (C₃), 25,6 (C₄), 25,8 (CH₂), 26,9 (CH₂), 27,1 (C₆), 27,5 (C₁), 38,7 (NCH₂), 45,4 (C₅), 49,3 (CH₂CH₂NH), 54,1 (HNCH₂CH), 63,2 (C_{7a}), 75,0 (C₂), 116,7 (C_{8'}), 120,1 (C_{6'}), 121,9 (C_{4a}), 127,1 (C_{7'}), 129,4 (C₉), 154,5 (C_{8a}), 160,8 (C₃), 173,9 (C₁).

Análisis calculado para C₂₀H₂₂N₃O₃ · HCl:

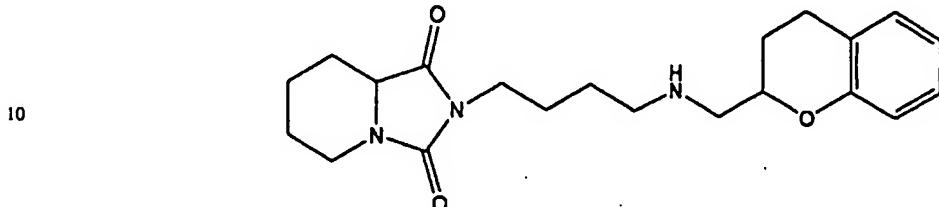
C, 60,98; H, 7,16; N, 10,67

Encontrado: C, 60,15; H, 7,14; N, 10,45

Ejemplo 2

2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-a]piridina, (2)

5



15

Cromatografía: acetato de etilo.

Rto: 30%

20

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,06-1,40 (m, 3H, H_{6ax}, H_{7ax}, H_{8ax}), 1,60-1,62 (m, 7H, H_{6cc}, -(CH₂)₂-, 2H_{3'}), 1,88-2,09 (m, 1H, H_{7cc}), 2,11-2,18 (m, 1H, H_{8cc}), 2,71-2,74 (m, 4H, 2NHCH₂), 2,85-2,87 (m, 3H, H_{5ax}, 2H_{4'}), 3,47 (t, 2H, J = 6,6 Hz, NCH₂), 3,67 (dd, 1H, J = 11,9; 4,3 Hz, H_{8a}), 4,03-4,14 (m, 2H, H_{3cc}, H_{2'}), 6,76 (t, 2H, J = 7,6 Hz, H_{6'}, H₈), 6,98 (t, 2H, J = 6,3 Hz, H_{5'}, H₇).

25

Análisis calculado para C₂₁H₂₉N₃O₃ · HCl · H₂O:

C, 59,21; H, 7,57; N, 9,87

Encontrado: C, 58,76; H, 7,01; N, 9,89

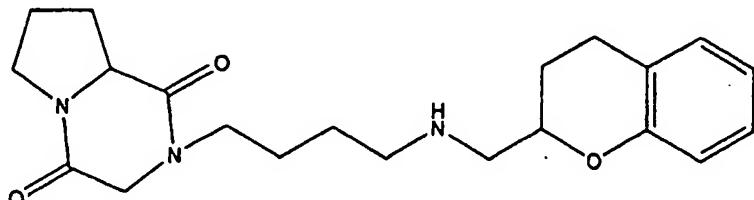
30

Ejemplo 3

2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-a]pirazina, (3)

35

40



45

Cromatografía: acetato de etilo.

Rto: 35%

50

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,14-2,09 (m, 9H, -(CH₂)₂-, 2H₇, H₈, 2H_{3'}), 2,28-2,34 (m, 1H, H₆), 2,65-2,93 (m, 6H, 2NHCH₂, 2H_{4'}), 3,29-3,56 (m, 4H, NCH₂, 2H₆), 3,71 (d, 1H, J = 11,9 Hz, H₃), 4,04-4,14 (m, 3H, H₃, H_{6a}, H_{2'}), 6,67-6,80 (m, 2H, H_{6'}, H₈), 6,95-7,22 (m, 2H, H_{5'}, H₇).

55

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 22,8 (C₇), 24,7; 25,0; 25,7; 26,7; 29,0 (-(CH₂)₂-, C₈, C_{3'}, C_{4'}), 45,4 (NCH₂), 46,0 (C₆), 49,4 (NHCH₂), 51,9 (C₃), 54,0 (NHCH₂), 59,2 (C_{8a}), 74,7 (C₂), 116,9 (C₈), 120,4 (C₆), 122,1 (C_{4a'}), 127,4 (C_{7'}), 129,7 (C_{5'}), 154,6 (C_{8a'}), 163,4 (C₄), 167,4 (C₁).

60

Análisis calculado para C₂₁H₂₉N₃O₃ · HCl · 2H₂O:

C, 56,81; H, 7,72; N, 9,46

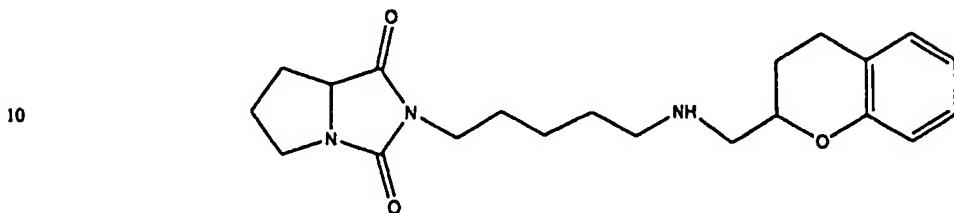
Encontrado: C, 56,73; H, 7,09; N, 9,55

65

Ejemplo 4

2-[5-[(Croman-2-il)metilamino]pentil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (4)

5



15

Cromatografía: acetato de etilo.

Rto: 32%

20

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,34-1,39 (m, 2H, -(CH₂)-), 1,61-1,76 (m, 6H, - (CH₂)₂-, 2H_{3'}), 2,01-2,10 (m, 3H, 2H₆, H₇), 2,17-2,33 (m, 1H, H_{7'}), 2,75-2,78 (m, 4H, CH₂CH₂NH, HNCH₂CH), 2,81-2,94 (m, 2H, 2H_{4'}), 2,93-2,98 (m, 1H, H₅), 3,45 (t, J = 7,1 Hz, 2H, NCH₂), 3,58-3,78 (m, 1H, H_{5'}), 4,06 (dd, J = 9,1; 7,3 Hz, 1H, H_{7a}), 4,29-4,39 (m, 1H, H_{2'}), 6,82-6,89 (m, 2H, H_{6'}, H_{7'}), 7,02-7,11 (m, 2H, H_{3'}, H_{4'}).

25

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 23,6 (CH₂), 24,9 (C_{3'}), 25,1 (C_{4'}), 26,9 ((CH₂)₂), 27,2 (C₆), 27,4 (C₁), 38,0 (NCH₂), 38,5 (C₅), 45,3 (CH₂CH₂NH), 47,9 (HNCH₂CH), 63,3 (C_{7a}), 70,9 (C₂), 117,1 (C_{8'}), 121,0 (C_{6'}), 121,2 (C_{4'a}), 127,4 (C_{9'}), 129,3 (C_{7'}), 153,0 (C_{8'a}), 160,7 (C₃), 173,9 (C₁).

30

Análisis calculado para C₂₁H₂₉N₃O₃ · HCl · H₂O:

C, 59,21; H, 7,57; N, 9,87

Encontrado: C, 59,19; H, 7,17; N, 9,64

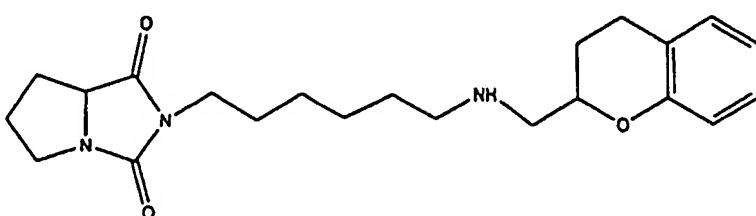
35

Ejemplo 5

2-[6-[(Croman-2-il)metilamino]hexil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (5)

40

45



50

Cromatografía: cloroformo/metanol, 9,5:0,5.

Rto: 35%

55

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,28-1,35 (m, 4H, -(CH₂)-), 1,60-1,80 (m, 6H, - (CH₂)₂-, 2H_{3'}), 1,96-2,14 (m, 3H, 2H₆, H₇), 2,17-2,33 (m, 1H, H_{7'}), 2,77-3,03 (m, 6H, CH₂CH₂NH, HNCH₂CH, 2H_{4'}), 3,17-3,30 (m, 1H, H₅), 3,45 (t, J = 7,1 Hz, 2H, NCH₂), 3,58-3,78 (m, 1H, H_{5'}), 4,06 (dd, J = 9,1; 7,3 Hz, 1H, H_{7a}), 4,29-4,39 (m, 1H, H_{2'}), 6,80-6,93 (m, 2H, H_{6'}, H_{8'}), 7,00-7,08 (m, 2H, H_{3'}, H_{4'}).

60

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,1 (CH₂), 24,3 (C_{3'}), 25,5 (C_{4'}), 26,3; 26,5; 27,0 ((CH₂)₂), 27,5 (C₆), 27,8 (C₁), 38,7 (NCH₂), 45,5 (C₅), 49,2 (CH₂CH₂NH), 53,1 (HNCH₂CH), 63,3 (C_{7a}), 72,7 (C_{2'}), 116,9 (C_{8'}), 120,4 (C_{6'}), 121,7 (C_{4'a}), 127,3 (C_{7'}), 129,5 (C_{7'}), 154,1 (C_{8'a}), 160,9 (C₃), 174,0 (C₁).

65

Análisis calculado para C₂₂H₃₁N₃O₃ · HCl · H₂O:

C, 60,06; H, 7,79; N, 9,55

Encontrado: C, 60,46; H, 7,41; N, 9,54

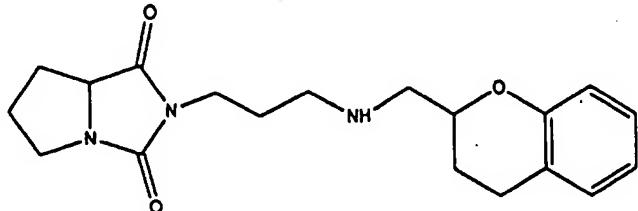
Ejemplo 6

2-[3-[(Croman-2-il)metilamino]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (6)

5

10

15



Cromatografía: acetato de etilo.

Rto: 40%

20

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,64-2,32 (m, 8H, -(CH₂)₂, 2H₆, 2H₇, 2H₉), 2,68-2,88 (m, 6H, 2CH₂NH, 2H_{4'}), 3,18-3,30 (m, 1H, H₅), 3,58 (t, 2H, J = 6,8 Hz, NCH₂), 3,65-3,70 (m, 1H, H₃), 4,03-4,17 (m, 2H, H_{7a}, H_{2'}), 6,79-6,86 (m, 2H, H_{6'}, H_{4'}), 7,02-7,11 (m, 2H, H_{5'}, H_{7'}).

25

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,6 (C₃), 25,6 (C_{4'}), 26,9 (CH₂), 27,5 (C₆), 28,1 (C₇), 36,9 (NCH₂), 45,5 (C₅), 46,9 (CH₂CH₂NH), 54,0 (HNCH₂CH), 63,3 (C_{7a}), 74,9 (C₂), 116,8 (C_{8'}), 120,2 (C_{6'}), 122,0 (C_{4''}), 127,2 (C_{7'}), 129,5 (C_{5'}), 154,6 (C_{8''}), 160,9 (C₃), 174,0 (C₁).Análisis calculado para C₁₉H₂₅N₁O₃ · HCl:

30

C, 60,07; H, 6,90; N, 11,06

Encontrado:

C, 59,65; H, 6,91; N, 10,55

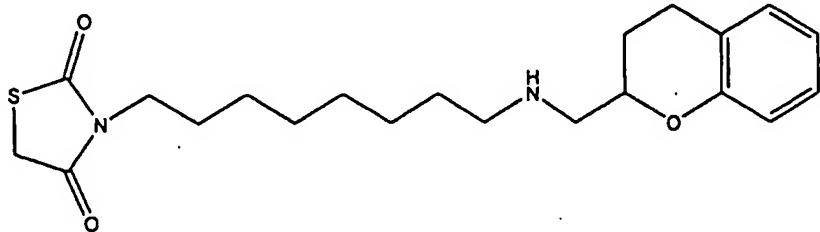
Ejemplo 7

35

3-[8-[(Croman-2-il)metilamino]octil]-2,4-dioxotiazolidina, (7)

40

45



Cromatografía: acetato de etilo.

50

Rto: 35%; p.f. 108-111°C.

55

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,29-1,31 (m, 8H, -(CH₂)₄-), 1,55-1,66 (m, 4H, CH₂, 2H₉), 1,71-1,86 (m, 2H, CH₂), 2,70-2,93 (m, 6H, 2NHCH₂, 2H_{4'}), 3,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H, NCH₂), 3,94 (s, 2H, 2H₅), 4,19-4,25 (m, 2H, H_{2'}, NH), 6,80-6,86 (m, 2H, H_{6'}, H_{8'}), 7,01-7,11 (m, 2H, H_{5'}, H_{7'}).

60

Análisis calculado para C₂₁H₃₀N₁O₃S · HCl · 3H₂O:

65

C, 52,43; H, 7,75; N, 5,82

Encontrado: C, 52,33; H, 6,78; N, 5,79

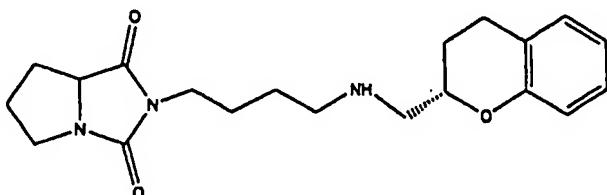
Ejemplo 8

2-[4-[(Croman-2(S)-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (diastereoisómeros) (8)

5

10

15



Cromatografía: acetato de etilo.

20 Rto: 38%

[α]²⁵_D = +65 (c = 0, 5, CHCl₃).Análisis calculado para C₂₀H₂₂N₂O₂ · HCl · 3H₂O:

25 C, 53,62; H, 7,65; N, 9,38

Encontrado: C, 53,45; H, 7,34; N, 9,45

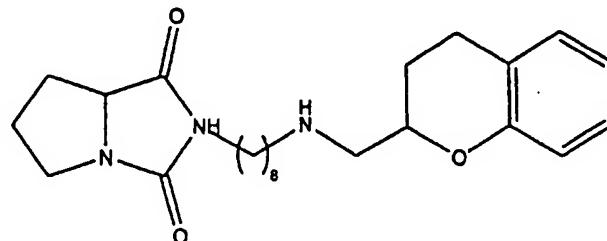
Ejemplo 9

30 2-[8-[(Croman-2-il)metilamino]octil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (9)

35

40

45



Cromatografía: acetato de etilo.

50 Rto: 35%; aceite.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,29-1,31 (m, 8H, -(CH₂)₄-), 1,55-1,88 (m, 7H, -(CH₂)₂-, 2H_{3'}, H₇), 1,94-2,34 (m, 3H, 2H₆, H₇), 2,54 (sa, 1H, NH), 2,66-2,97 (m, 6H, 2CH₂NH, 2H_{4'}), 3,18-3,29 (m, 1H, H₅), 3,44 (t, 2H, J = 7,3 Hz, NCH₂), 3,62-3,74 (m, 1H, H_{5'}), 4,06 (dd, 1H, J = 7,8; 7,6 Hz, H_{7a}), 4,14-4,21 (m, 1H, H_{2'}), 6,80-6,86 (m, 2H, H_{6'}, H_{8'}), 7,01-7,11 (m, 2H, H_{3'}, H_{7'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 24,6; 25,7; 26,6; 27,0; 27,1; 27,6; 27,9; 29,0 (-(CH₂)₆-, C_{3'}, C_{4'}), 29,3 (C₆), 29,6 (C₇), 39,0 (NCH₂), 45,5 (C₅), 49,8 (CH₂CH₂NH), 54,0 (HNCH₂CH), 63,3 (C_{7a}), 74,7 (C_{2'}), 116,8 (C_{6'}), 121,2 (C_{6'}), 121,9 (C_{4'a}), 127,2 (C_{5'}), 129,5 (C_{7'}), 154,5 (C_{8'}), 160,9 (C₃), 174,0 (C₁).

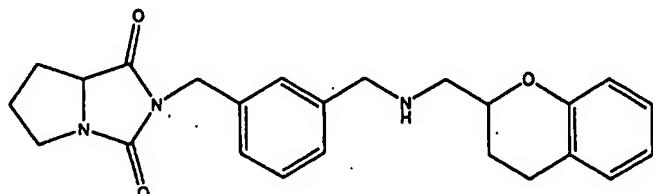
60

65

Ejemplo 10

2-[3-{{(Croman-2-il)metilamino}metil}bencil]-1,3-dioxoperhidro-pirrolo[1,2-c]imidazol, (10)

5



15

Cromatografía: acetato de etilo.

Rto: 40%; aceite.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,58-2,26 (m, 6H, 2H_6 , 2H_7 , 2H_3), 2,69-2,96 (m, 4H, CH_2NH , $2\text{H}_{4'}$), 3,23 (ddd, 1H, $J = 12,5; 7,6; 5,4$ Hz, H_5), 3,69 (dt, 1H, $J = 11,2; 7,6$ Hz, H_5), 3,85 (s, 2H, CH_2Ar), 4,04-4,22 (m, 2H, H_{7a} , $\text{H}_{2'}$), 4,62 (s, 2H, NCH_2), 6,82 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{8'}$), 7,02-7,11 (m, 2H, $\text{H}_{5'}$, H_7), 7,26-7,34 (m, 4H, ArH).25 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 24,7 (C_3), 25,6 ($\text{C}_{4'}$), 27,0 (C_6), 27,5 (C_7), 42,5 (NCH_2), 45,5 (C_5), 53,5; 53,6 (2 CH_2NH), 63,4 (C_{7a}), 75,2 (C_2), 116,8 ($\text{C}_{8'}$), 120,2 ($\text{C}_{6'}$), 122,0 ($\text{C}_{4'a}$), 127,0; 127,2; 127,7; 128,2; 128,8 (C_7 , fenilo), 129,5 (C_5), 136,1; 140,7 ($\text{C}_{8'a}$), 154,7 ($\text{C}_{8'}$), 160,5 (C_3), 173,6 (C_1).Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$:

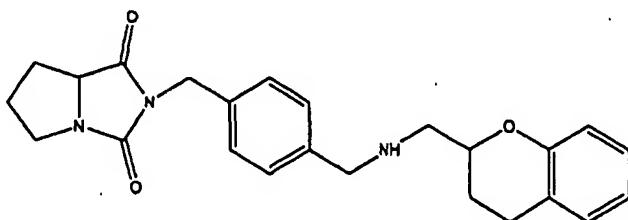
C, 58,12; H, 6,91; N, 8,47

30 Encontrado: C, 58,19; H, 6,51; N, 8,07

Ejemplo 11

35 2-[4-{{(Croman-2-il)metilamino}metil}bencil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (11)

40



45

Cromatografía: acetato de etilo.

50 Rto: 44%

55 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ): 1,57-2,29 (m, 6H, 2H_6 , 2H_7 , 2H_3), 2,75-2,95 (m, 4H, CH_2NH , $2\text{H}_{4'}$), 3,24 (ddd, 1H, $J = 12,4; 7,3; 5,4$ Hz, H_5), 3,69 (dt, 1H, $J = 11,2; 7,6$ Hz, H_5), 3,84 (s, 2H, CH_2Ar), 4,04-4,22 (m, 2H, H_{7a} , $\text{H}_{2'}$), 4,61 (s, 2H, NCH_2), 6,82 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{8'}$), 7,01-7,11 (m, 2H, $\text{H}_{5'}$, H_7), 7,28-7,38 (m, 4H, fenilo).

55

Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_1 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

C, 60,31; H, 6,75; N, 8,79

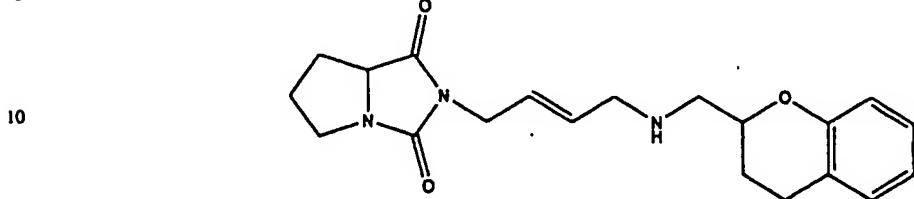
60 Encontrado: C, 60,71; H, 6,40; N, 8,52

65

Ejemplo 12

(E)-2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]but-2-enil]1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (12)

5



15

Cromatografía: acetato de etilo.

Rto: 43%; aceite.

20 $^1\text{H-RMN} (\text{CDCl}_3, \delta)$: 1,63-2,31 (m, 6H, 2H₆, 2H₇, 2H_{3'}), 2,65-2,93 (m, 4H, CH₂NH, 2H_{4'}), 3,17-3,31 (m, 3H, CH₂NH, H_{5'}), 3,67 (dt, 1H, J = 11,2; 7,6 Hz, H_{3'}), 4,03-4,14 (m, 4H, NCH₂, H_{7a}, H_{2'}), 5,54-5,85 (m, 2H, CH=CH), 6,77-6,85 (m, 2H, H_{6'}, H_{8'}), 7,00-7,10 (m, 2H, H_{5'}, H_{7'}).

25 $^{13}\text{C-RMN} (\text{CDCl}_3, \delta)$: 24,7 (C_{3'}), 25,7 (C_{4'}), 27,1 (C₆), 27,6 (C₇), 40,2 (NCH₂), 45,6 (C₅), 50,9; 53,6 (2CH₂NH), 63,5 (C_{7a}), 75,1 (C₂), 116,8 (C_{8'}), 120,3 (C_{6'}), 122,1 (C_{4'}), 124,8 (CH), 127,3 (C_{7'}), 129,6 (C_{5'}), 132,3 (CH), 154,6 (C_{8''}), 160,4 (C₃), 173,6 (C₁).

Análisis calculado para C₂₀H₂₁N₃O₃ · HCl · 4H₂O:

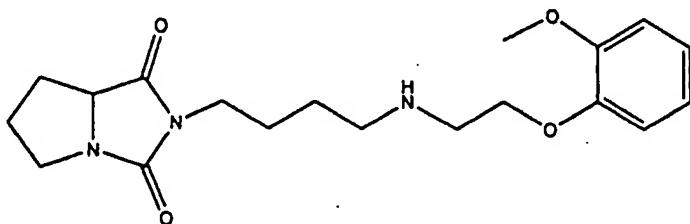
C, 51,78; H, 7,39; N, 9,06

30 Encontrado: C, 52,16; H, 7,00; N, 9,16

Ejemplo 13

2-[4-[(o-Metoxifenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (13)

40



45

Cromatografía: acetato de etilo.

50 Rto: 38%; aceite.

55 $^1\text{H-RMN} (\text{CDCl}_3, \delta)$: 1,63-1,71 (m, 5H, -(CH₂)₂-), H₇), 1,99-2,29 (m, 3H, 2H₆, H₇), 2,78 (t, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂NH), 3,01-3,10 (m, 2H, CH₂NH), 3,21 (ddd, 1H, J = 11,2; 6,1; 5,6 Hz, H_{3'}), 3,57-3,80 (m, 3H, NCH₂, H_{5'}), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,00-4,18 (m, 3H, OCH₂, H_{2'}), 6,87-6,90 (m, 4H, ArH).

60 $^{13}\text{C-RMN} (\text{CDCl}_3, \delta)$: 25,5; 25,6 (-(CH₂)₂-), 26,5; 27,4 (C₆, C₇), 38,4 (NCH₂), 45,4 (C₅), 48,1; 48,6 (2CH₂NH), 63,2 (C_{7a}), 67,7 (OCH₃), 71,0 (OCH₂), 111,8 (C_{8'}), 120,9 (C_{6'}), 125,9; 129,7 (C₃, C_{5'}), 130,5 (C_{2'}), 147,8 (C_{1'}), 160,6 (C₃), 173,9 (C₁).

65

Análisis calculado para C₁₉H₂₁N₃O₄ · HCl · 4H₂O:

C, 48,56; H, 7,72; N, 8,94

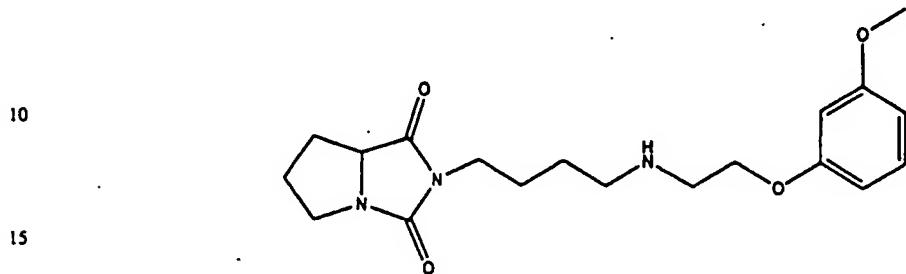
Encontrado: C, 48,16; H, 7,32; N, 8,48

65

Ejemplo 14

2-[4-{2-(*m*-Metoxifenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol, (14)

5



Cromatografía: acetato de etilo.

20

Rto: 38%; aceite.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,42-1,70 (m, 4H, -(CH₂)₂-), 1,95-2,06 (m, 3H, 2H₆, H₇), 2,10-2,19 (m, 1H, H₇), 2,64 (t, 2H, J= 6,8 Hz, CH₂NH), 2,92 (t, 2H, J= 5,4 Hz, CH₂NH), 3,16 (ddd, 1H, J= 11,2; 7,3; 5,4 Hz, H₅), 3,39 (t, 2H, J= 6,3 Hz, NCH₂), 3,59 (dt, 1H, J= 11,3; 7,6 Hz, H₃), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,97-4,07 (m, 3H, OCH₂, H_{7a}), 6,41-6,47 (m, 3H, H_{2'}, H_{4'}, H_{6'}), 7,10 (t, 1H, J= 7,8 Hz, H_{5'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,8 (-(CH₂)₂), 27,0; 27,5 (C₆, C₇), 38,7 (NCH₂), 45,6 (C₅), 48,3; 49,0 (2CH₂NH), 63,2 (C_{7a}), 67,2; 68,6 (OCH₃, OCH₂), 101,0 (C_{2'}), 106,4; 106,6 (C_{4'}, C_{6'}), 129,8 (C_{5'}), 138,9 (C_{1'}), 160,0 (C_{3'}), 160,8 (C_{3'}), 173,9 (C₁).

Análisis calculado para C₁₉H₂₇N₃O₄ · HCl · 3H₂O:

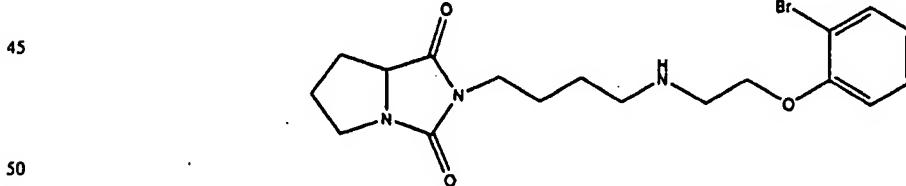
C, 50,49; H, 7,58; N, 9,30

35 Encontrado: C, 50,71; H, 7,18; N, 8,90

Ejemplo 15

2-[4-{2-(*o*-Bromofenoxy)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol, (15)

40



Cromatografía: acetato de etilo.

55

Rto: 48%; p.f. 98-99°C.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,46-1,69 (m, 4H, -(CH₂)₂-), 1,98-2,20 (m, 4H, 2H₆, 2H₇), 2,70 (t, 2H, J= 6,8 Hz, CH₂NH), 3,00 (t, 2H, J= 5,1 Hz, CH₂NH), 3,19 (ddd, 1H, J= 11,2; 7,3; 5,4 Hz, H₅), 3,46 (t, 2H, J= 7,1 Hz, NCH₂), 3,64 (dt, 1H, J= 11,2; 7,6 Hz, H₃), 3,99-4,12 (m, 3H, OCH₂, H_{7a}), 6,80 (dt, 2H, J= 8,1; 8,0 Hz, H_{4'}, H_{6'}), 7,21 (td, 1H, J= 5,9; 1,2 Hz, H_{5'}), 7,49 (dd, 1H, J= 7,8; 1,4 Hz, H_{3'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,6; 26,8 (-(CH₂)₂), 26,9; 27,4 (C₆, C₇), 38,6 (NCH₂), 45,4 (C₅), 48,2; 48,9 (2CH₂NH), 63,1 (C_{7a}), 68,4 (OCH₂), 112,2 (C_{2'}), 113,4 (C_{6'}), 121,9 (C_{4'}), 128,3 (C_{5'}), 133,1 (C_{3'}), 155,0 (C_{1'}), 160,6 (C₃), 173,8 (C₁).

Análisis calculado para C₁₈H₂₄BrN₁O₁ · HCl · 2H₂O:

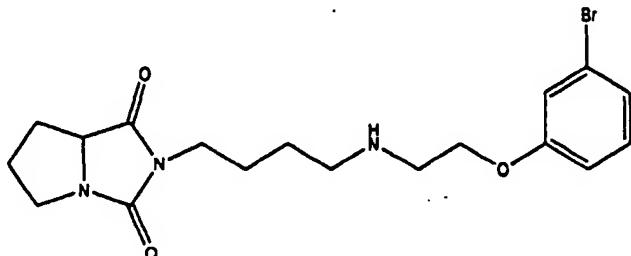
C, 44,78; H, 6,05; N, 8,70

Encontrado: C, 44,38; H, 5,65; N, 9,05

5 Ejemplo 16

2-[4-{2-(*m*-Bromofenoxy)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol, (16)

10



15

20

Cromatografía: acetato de etilo

25 Rto: 42%; p.f. 140-143°C.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,42-1,74 (m, 4H, -(CH₂)₂-), 1,94-2,22 (m, 4H, 2H₆, 2H₇), 2,68 (t, 2H, J = 7,1 Hz, CH₂NH), 2,96 (t, 2H, J = 5,1 Hz, CH₂NH), 3,19 (ddd, 1H, J = 11,2; 7,3; 5,1 Hz, H₅), 3,45 (t, 2H, J = 7,8 Hz, NCH₂), 3,64 (dt, 1H, J = 11,2; 7,6 Hz, H₃), 3,99-4,14 (m, 3H, OCH₂, H_{7a}), 6,78-6,83 (m, 1H, H₄), 7,02-7,10 (m, 3H, H_{2'}, H_{5'}, H_{6'}).

30

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 25,6; 26,9; 27,4 (-(CH₂)₂-, C₆, C₇), 38,6 (NCH₂), 45,4 (C₅), 48,4; 49,0 (2CH₂NH), 63,2 (C_{7a}), 67,3 (OCH₂), 113,4 (C₈), 117,7 (C_{2'}), 122,6 (C_{3'}), 123,8 (C_{4'}), 130,4 (C_{5'}), 159,5 (C_{1'}), 160,7 (C₃), 173,8 (C₁).

35

Análisis calculado para C₁₈H₂₄BrN₁O₁ · HCl · 2H₂O:

C, 44,78; H, 6,05; N, 8,70

Encontrado: C, 44,47; H, 5,65; N, 9,30

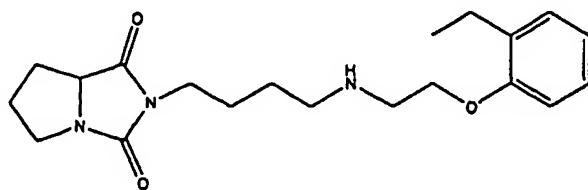
Ejemplo 17

40

2-[4-{2-(*o*-Etilfenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-*c*]imidazol, (17)

45

50



55

Cromatografía: cloroformo/metanol, 9,5:0,5.

Rto: 28%; p.f. 115-118°C (hexano).

60

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,19 (t, 3H, J = 7,4 Hz, CH₃), 1,59-1,74 (m, 5H, -(CH₂)₂-), 1,97-2,09 (m, 2H, 2H₆), 2,17-2,28 (m, 1H, H₁), 2,63 (q, 2H, J = 7,6 Hz, CH₂CH₃), 2,80 (t, 2H, J = 7,1 Hz, CH₂NH), 3,08 (t, 2H, J = 5,1 Hz, CH₂NH), 3,17-3,29 (m, 1H, H₅), 3,50 (t, 2H, J = 6,8 Hz, NCH₂), 3,61-3,75 (m, 1H, H₃), 4,02-4,15 (m, 3H, OCH₂, H_{7a}), 6,82-6,94 (m, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7,11-7,17 (m, 2H, H_y, H_z).

65

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 12,2 (CH₃), 23,2; 25,7; 26,6 (CH₂CH₃, -(CH₂)₂), 27,0; 27,5 (C₆, C₇), 38,6 (CH₂NCO), 45,5 (C₅), 48,5; 48,9 (2CH₂NH), 63,3 (OCH₂, C_{7a}), 111,3 (C₈), 120,8 (C_{2'}), 126,8; 129,0 (C_{3'}, C_{5'}), 132,7 (C₂), 156,3 (C_{1'}), 160,8 (C₃), 167,4 (C₁).

Análisis calculado para C₂₀H₂₉N₁O₁ · HCl · 2H₂O:

C, 55,61; H, 7,93; N, 9,73

Encontrado: C, 55,89; H, 7,53; N, 9,81

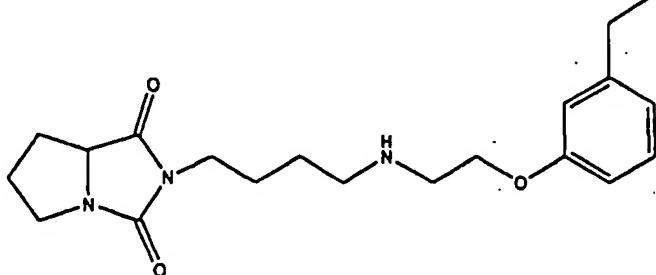
5 Ejemplo 18

2-[4-[2-(m-Etilfenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (18)

10

15

20



25 Cromatografía: acetato de etilo.

Rto: 43%; aceite.

30 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,24 (t, 3H, J = 7,6 Hz, CH₃), 1,59-1,74 (m, 5H, -(CH₂)₂-·, H₇), 1,97-2,09 (m, 2H, 2H₆), 2,17-2,28 (m, 1H, H₇), 2,63-2,74 (m, 4H, CH₂CH₃, CH₂NH), 3,12 (t, 2H, J = 5,1 Hz, CH₂NH), 3,17-3,29 (m, 1H, H₅), 3,50 (t, 2H, J = 7,1 Hz, NCH₂), 3,61-3,75 (m, 1H, H₅), 4,02-4,15 (m, 3H, OCH₂, H_{7a}), 6,72-6,86 (m, 3H, H_{2'}, H_{4'}, H_{6'}), 7,21 (t, 1H, J = 7,8 Hz, H_{5'}).35 ¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 15,5 (CH₃), 25,5; 25,8; 27,0 (CH₂CH₃, -(CH₂)₂-), 27,3; 27,6 (C₆, C₇), 38,8 (NCH₂), 45,6 (C₅), 48,7; 49,0 (2CH₂NH), 63,4 (C_{1a}), 66,9 (OCH₂), 111,5 (C₂), 114,4 (C_{6'}), 120,6 (C_{4'}), 129,3 (C_{5'}), 146,0 (C_{3'}), 158,9 (C_{1'}), 160,9 (C₃), 174,0 (C₁).Análisis calculado para C₂₀H₂₉N₁O₁ · HCl · H₂O:

40 C, 58,03; H, 7,79; N, 10,15

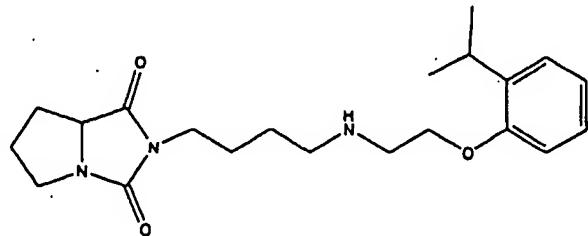
Encontrado: C, 57,92; H, 7,91; N, 10,12

Ejemplo 19

45 2-[4-[2-(o-Isopropilfenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (19)

50

55



60 Cromatografía: acetato de etilo.

Rto: 23%; aceite.

65 ¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,21 (d, 6H, J = 7,9 Hz, 2CH₃), 1,44-1,76 (m, 5H, -(CH₂)₂-·, H₇), 1,95-2,32 (m, 3H, 2H₆, H₇), 2,71 (t, 2H, J = 6,8 Hz, CH₂NH), 3,02 (t, 2H, J = 5,1 Hz, CH₂NH), 3,17-3,37 (m, 2H, CH, H₅), 3,49 (t, 2H, J = 7,1 Hz, NCH₂), 3,67 (dt, 1H, J = 7,6; 3,9 Hz, H₅), 4,00-4,09 (m, 3H, OCH₂, H_{7a}), 6,82-6,96 (m, 2H, H_{2'}, H_{4'}, H_{6'}), 7,09-7,22 (m, 2H, H_{5'}, H_{6'}).

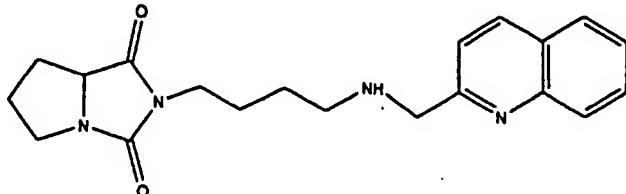
ES 2 238 015 A1

¹³C-RMN (CDCl_3 , δ): 22,7 (CH_3), 25,9; 26,9; 27,0; 27,3; 27,6 ($-(\text{CH}_2)_2-$, CH , C_6 , C_7), 38,8 (NCH_2), 45,6 (C_5), 49,0; 49,2 ($2\text{CH}_2\text{NH}$), 63,4 (C_{7a}), 67,5 (OCH_2), 111,5 (C_8), 120,8 ($\text{C}_{4'}$), 126,1; 126,6 (C_3 , $\text{C}_{3'}$), 135,3 ($\text{C}_{2'}$), 157,5 ($\text{C}_{1'}$), 160,8 (C_3), 173,9 (C_1).

5 Ejemplo 20

2-[4-[(Quinolin-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (20)

10



15

20

Cromatografia: acetato de etilo.

Rto: 33%; p.f. 125-126°C.

25

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 1770, 1708 (CONCON), 1601, 1504, 1442, 1416 (Ar).

30

¹H-RMN (CDCl_3 , δ): 1,52-1,67 (m, 5H, $-(\text{CH}_2)_2-$, H_1), 1,90-2,27 (m, 3H, 2H_6 , H_7), 2,50 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, CH_2NH), 3,01-3,24 (m, 1H, H_5), 3,42 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz, NCH_2), 3,53-3,69 (m, 1H, H_3), 3,91-4,00 (m, 3H, CH_2Ar , H_{7a}), 7,47 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H, H_6), 7,62-7,77 (m, 3H, H_3 , $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{7'}$), 8,02 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, $\text{H}_{4'}$), 8,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H_8).

35

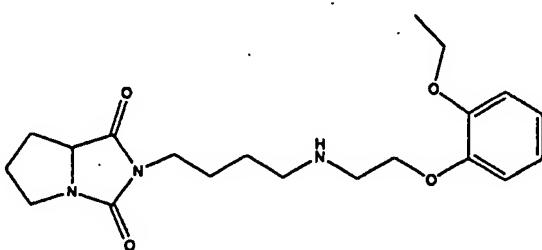
¹³C-RMN (CDCl_3 , δ): 24,4; 25,8; 26,8; 27,4 (2CH_2 , C_6 , C_7), 38,7 (NCH_2), 45,4 (C_5), 53,8; 54,1 (CH_2Ar , CH_2NH), 63,1 (C_{7a}), 120,9 (C_3), 126,0 (C_6'), 127,2; 127,4 (C_3' , C_8'), 128,9, 129,2 ($\text{C}_{4'}$, C_7'), 130,7 ($\text{C}_{4'a}$), 155,9 (C_2), 160,5 ($\text{C}_{8'a}$), 160,7 (C_3), 173,8 (C_1).

40

Ejemplo 21

2-[4-[(*o*-Etoxifenoxy)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (21)

45



50

Cromatografia: acetato de etilo.

Rto: 30%; aceite.

55

¹H-RMN (CDCl_3 , δ): 1,43 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3), 1,62-1,72 (m, 5H, $-(\text{CH}_2)_2-$, H_1), 1,94-2,27 (m, 3H, 2H_6 , H_7), 2,78 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, CH_2NH), 3,06 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz, CH_2NH), 3,22 (ddd, 1H, $J = 12,4$; 7,3; 5,1 Hz, H_5), 3,44-3,72 (m, 3H, NCH_2 , H_3), 4,01-4,17 (m, 4H, OCH_2 , H_{7a} , CH_2CH_3), 6,87-6,92 (m, 4H, ArH).

60

¹³C-RMN (CDCl_3 , δ): 14,8 (CH_3), 25,6; 26,4; 26,8; 27,4 ($-(\text{CH}_2)_2-$, C_6 , C_7), 38,5 (NCH_2), 45,4 (C_5), 48,3; 48,7 ($2\text{CH}_2\text{NH}$), 63,2 (C_{7a}), 64,3 (CH_2CH_3), 68,3 (OCH_2), 113,6; 115,1; 120,9; 121,8 (C_6' , $\text{C}_{4'}$, C_3' , C_5'), 148,3 (C_2'), 149,1 ($\text{C}_{1'}$), 160,7 (C_3), 173,8 (C_1).

65

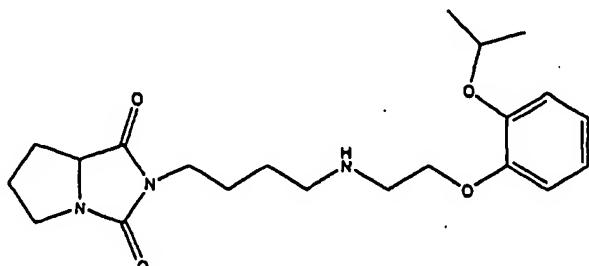
Ejemplo 22

2-[4-[2-(o-Isopropoxifenoxy)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, (22)

5

10

15



Cromatografía: acetato de etilo.

20 Rto: 23%; aceite.

¹H-RMN (CDCl₃, δ): 1,33 (d, 6H, J = 6,1 Hz, 2CH₃), 1,55-1,71 (m, 4H, -(CH₂)₂-), 2,04-2,26 (m, 4H, 2H₆, 2H₇), 2,72 (q, 2H, J = 6,2 Hz, CH₂NH), 3,02 (q, 2H, J = 5,1 Hz, CH₂NH), 3,23 (ddd, 1H, J = 12,5; 7,3; 5,1 Hz, H₅), 3,48 (t, 2H, J = 6,8 Hz, NCH₂), 3,67 (dt, 1H, J = 11,0; 7,8 Hz, H₃), 4,02-4,13 (m, 3H, OCH₂, H_{7a}), 4,45 (sept, 1H, J = 6,1 Hz, CH), 6,89-6,92 (m, 4H, ArH).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ): 22,1; 22,2 (CH₃), 25,8; 27,0; 27,5 (-(CH₂)₂-), C₆, C₇), 38,7 (NCH₂), 45,5 (C₃), 48,7; 49,0 (2CH₂NH), 63,3 (C₅), 68,7 (OCH₂), 72,1 (OCH), 115,5; 116,7; 117,6; 121,8 (C_{6'}, C_{4'}, C_{3'}, C_{5'}), 145,5 (C_{2'}), 151,2 (C_{1'}), 160,3 (C₃), 173,9 (C₁).

30

Análisis calculado para C₂₀H₂₉N₃O₃ · HCl · H₂O:

C, 58,03; H, 7,79; N, 10,15

Encontrado: C, 57,92; H, 7,91; N, 10,12

35

Ejemplo 23

Ensayos de desplazamiento de radioligandos

40 Mediante ensayos de desplazamiento de radioligandos se evaluó la afinidad *in vitro* de los compuestos de la presente invención en los receptores cerebrales 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₇, α₁ y D₂. Se utilizaron los siguientes ligandos específicos y tejidos:

- 45 1. receptores 5-HT_{1A}, [³H]-8-OH-DPAT, corteza cerebral de rata;
2. receptores 5-HT_{2A}, [³H] ketanserina, corteza cerebral de rata;
3. receptores 5-HT₃, [³H] LY 278584, corteza cerebral de rata;
- 50 4. receptores 5-HT₄, [³H]GR 113808, cuerpo estriado de rata;
5. receptores 5-HT₇, [³H]-5-CT, hipotálamo de rata;
6. receptores α₁, [³H]prazosín, corteza cerebral de rata;
- 55 7. receptores D₂, [³H]espiperona, cuerpo estriado de rata.

El compuesto BAYx3702 se seleccionó como un ligando 5-HT_{1A} de referencia, así como el isómero levógiro del mismo (-)-BAYx3702.

60

Los animales de experimentación (ratas albinas machos, *Rattus norvegicus albinus*), de raza Sprague-Dawley, con un peso aproximado de 200 g, se sacrificaron por decapitación. Los cerebros se extirparon rápidamente, se congelaron en nitrógeno líquido y el tejido se guardó a -80°C hasta el momento de su utilización.

65

Los ligandos radiactivos unidos se separaron de los libres por filtración a vacío sobre filtros Whatman GF/C lavados dos veces con 4 mL del tampon correspondiente. Se adicionaron 4 mL de líquido de centelleo (EcoLite) y se midió la radiactividad unida a las membranas mediante espectrometría de centelleo líquido.

Ensayos de afinidad por el receptor 5-HT_{1A}

Se siguió el protocolo de R.C. Clark y col. (J. Med. Chem., 1990, 33, 633.) que se describe a continuación.

- 5 La corteza cerebral se homogeneizó en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,7 a 4°C y se centrifugó a 28000 g durante 15 min a 4°C. El sobrenadante se despreció y el sedimento resuspendido se incubó a 37°C durante 10 min. Las membranas se centrifugaron nuevamente y el sedimento se resuspendió en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl con MgSO₄ 5 mM y EDTA 0,5 mM (pH 7,4 a 25°C). Fracciones de membrana de 100 µL de la suspensión final de las membranas (5 mg/mL de proteína) se incubaron durante 15 min a 37°C con [³H]-8-OHDPAT 0,6 nM, en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones (10^{-5} - 10^{-10} M) del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 1,1 mL de tampón Tris-HCl 50 mM con clonidina 10 nM y prazosín 30 nM pH 7,4. La unión no específica se determinó con serotonina 10 µM.

Ensayos de afinidad por el receptor 5-HT_{2A}

- 15 Se siguió el protocolo de M. Titeler y col. (Biochem. Pharmacol., 1987, 36, 3265.) que se describe a continuación.
- La corteza cerebral se homogeneizó en 60 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, MgSO₄ 10 mM, EDTA 0,5 mM, pH 7,4 a 25°C y se centrifugó a 30000 g durante 15 min, a 4°C. El sobrenadante se despreció y el sedimento se lavó dos veces mediante resuspensión y centrifugación en las condiciones descritas. Después del tercer lavado el sedimento resuspendido se incubó a 37°C durante 10 min. Las membranas se centrifugaron nuevamente y el sedimento se resuspendió en 10 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, MgSO₄ 10 mM, EDTA 0,5 mM, 0,1% de ácido ascórbico y pargilina 10 µM (pH=7,4 a 25°C). Fracciones de 100 µL de la suspensión final de las membranas (aproximadamente 5 mg/mL de proteína) se incubaron durante 15 minutos a 37°C con [³H]ketanserina 0,4 nM, en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones (10^{-5} - 10^{-10} M) del compuesto objeto del estudio en un volumen final de 2 mL de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 a 4°C. La unión no específica se determinó con cinanserina 1 µM.

Ensayos de afinidad por el receptor 5-HT₃

- 30 Se siguió el protocolo de Wong y col. (Eur. J. Pharmacol., 1989, 166, 107.) que se describe a continuación.
- La corteza cerebral se homogeneizó en 9 volúmenes de sacarosa 0,32 M y se centrifugó a 1000 g durante 10 min, a 4°C. El sedimento se lavó dos veces por resuspensión en 60 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 a 4°C. Despues del segundo lavado el sedimento resuspendido se incubó a 37°C durante 10 min. Las membranas se centrifugaron nuevamente en las mismas condiciones y el sedimento se resuspendió en 2,75 volúmenes de tampón de incubación, compuesto por Tris-HCl 50 mM, pargilina 10 µM, ácido ascórbico 0,6 mM y CaCl₂ 5 mM (pH 7,4 a 25°C). Fracciones de 100 µL (aproximadamente 2 mg/mL de proteína) de la suspensión final de las membranas se incubaron durante 30 min a 25°C con [³H]LY 278584 0,7 nM, en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones (10^{-5} - 10^{-10} M) del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 2 mL de tampón de incubación. La unión inespecífica se determinó con 5-HT 10 µM.

Ensayos de afinidad por el receptor 5-HT₄

- 45 Se siguió el procedimiento descrito por Grossman y col. (Br. J. Pharmacol., 1993, 109, 618.) que se describe a continuación.

El cuerpo estriado se diseccionó rápidamente sobre hielo, se homogeneizó en 15 volúmenes de tampón HEPES 50 mM (pH 7,4 a 4°C) y se centrifugó a 48000 g durante 10 min a 4°C. El sobrenadante se despreció y el sedimento se resuspendió en 20 volúmenes del mismo tampón. Fracciones de 100 µL (aproximadamente 5 mg/mL de proteína) de la suspensión final de las membranas se incubaron durante 30 min a 37°C con [³H]GR113808 0,2 nM, en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones (10^{-5} - 10^{-10} M) del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 1 mL de tampón de incubación. La unión no específica se determinó con serotonina 30 µM.

Ensayos de afinidad por el receptor 5-HT₇

- 55 Se siguió el protocolo de N. Aguirre y col. (J. Eur. J. Pharmacol., 1998, 346, 181) que se describe a continuación.

El hipotálamo se diseccionó rápidamente sobre hielo, se homogeneizó en 5 mL de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 a 4°C y se centrifugó a 48000 g durante 10 min a 4°C. El sobrenadante se despreció y el sedimento se lavó mediante resuspensión y centrifugación en las condiciones descritas. A continuación el sedimento resuspendido se incubó durante 10 min a 37°C. Las membranas se centrifugaron nuevamente y el sedimento se resuspendió en 100 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 4 mM, ácido ascórbico 1 mg/mL, pargilina 0,01 mM y (-)-pindolol 1 µM, pH 7,4. Fracciones de 400 µL de la suspensión final de las membranas se incubaron durante 120 min a 23°C con [³H]carboxitriptamina 0,5 nM, en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones (10^{-5} - 10^{-10} M) del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 0,5 mL de tampón Tris-HCl 50 mM, CaCl₂ 4 mM, ácido ascórbico 1 mg/mL, pargilina 0,01 mM y (-)-pindolol 1 µM, pH 7,4. La unión no específica se determinó con serotonina 10 µM.

Ensayos de afinidad por el receptor α_1

Se siguió el protocolo descrito por Ambrosio y col. (Neurosci. Lett., 1984, 49, 193) que se describe a continuación.

- 5 La corteza cerebral se homogeneizó en 20 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM con MgCl₂, pH 7,4 a 4°C y se centrifugó a 30000 g durante 15 min, a 4°C. El sobrenadante se despreció y el sedimento se lavó dos veces por resuspensión y centrifugación en las condiciones descritas. El sedimento final se resuspendió nuevamente en 20 volúmenes del mismo tampón. Una vez preparadas las membranas, fracciones de 100 μ L (1,5 mg/mL de proteína) se incubaron durante 30 min a 25°C con [³H]prazosín 0,2 nM, en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones 10⁻⁵-10⁻¹⁰ M) del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 2 mL de tampón Tris-HCl 50 mM con MgCl₂, 2,5 mM (pH 7,4 a 4°C). La unión no específica se determinó con fentolamina 10 μ M.
- 10

Ensayos de afinidad por el receptor D_2

- 15 Se siguió el protocolo descrito por Leysen y col. (Biochem. Pharmacol., 1978, 27, 307) que se describe a continuación.

- El cuerpo estriado se diseccionó rápidamente sobre hielo, se homogeneizó en 50 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 a 4°C y se centrifugó a 48000 g durante 10 min y a 4°C. Se despreció el sobrenadante y el precipitado se lavó dos veces mediante resuspensión y centrifugación en las condiciones descritas. El precipitado final se resuspendió en 20 volúmenes de la solución tampón de análisis formado por NaCl 120' mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, ácido ascórbico 5,7 mM en Tris-HCl 50 mM, pH 7,1. Fracciones de 50 μ L de la suspensión final de membranas se incubaron a 37°C durante 15 minutos con [³H]spiperona 0,11 nM, en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones (10⁻⁵-10⁻¹⁰ M) del compuesto objeto de estudio en un volumen final de 0,55 mL de la solución tampón de análisis. La unión no específica se determinó con butaclamol 1 μ M.
- 20
- 25

Resultados

- Todos los compuestos ensayados mostraron una alta afinidad hacia el receptor 5-HT_{1A} con un valor de Ki entre 30 0,5 y aproximadamente 100 nM. La mayoría de los compuestos 1-22 ligan al 5-HT_{1A} con una afinidad por debajo de 30 nM. También, la mayoría de los compuestos son altamente selectivos para el 5-HT_{1A} sobre los 5-HT_{2A}, 5-HT₃ y 5-HT₄, y los receptores de dopamina.
- 30

Ejemplo 24

- 35 *Caracterización funcional*

Medición del efecto de agonistas y antagonistas del receptor 5-HT_{1A} sobre la producción de AMPc en una línea celular que expresa este receptor.

40

- Este ensayo se llevó a cabo empleando una línea celular (células HeLa) transfectada con el gen del receptor 5-HT_{1A}. Cuarenta y ocho horas después de cultivar las células en placas de 12 pocillos (7500 células/pocillo) se procedió al tratamiento con los compuestos de estudio. La medición se realizó previa adición al medio de cultivo de IBMX (3-isobutil-1-metilxantina), un inhibidor de fosfodiesterasa que impide la degradación de AMPc, y de forskolina, un potente estimulador de la adenilatociclase, que da lugar a un marcado aumento de los niveles de AMPc. De esta manera, el efecto inhibitorio producido por agonistas 5-HT_{1A} pudo detectarse fácilmente. Las células se trataron con IBMX (0,5 mM), forskolina (10 μ M) y distintas concentraciones de los compuestos objeto de estudio, incubándose la preparación durante 10 min a 37°C, 5% CO₂. El tratamiento se interrumpió añadiendo a la preparación etanol 65% durante dos horas, al cabo de las cuales se recogió el etanol y se evaporó en estufa a 50°C. El precipitado resultante se midió por radioinmunoensayo utilizando un kit de Amersham (Sistema de ensayo Cyclic [3H]AMP; cod. TRK 432).
- 45
- 50

El experimento muestra que los compuestos ensayados inhiben significativamente la formación de AMPc en células HeLa, actuando la mayoría de los compuestos como agonistas puros y algunos como agonistas parciales.

- 55 *Determinación de la temperatura rectal en ratón*

- Los agonistas del receptor 5-HT_{1A}, como por ejemplo el 8-OH-DPAT, disminuyen la temperatura corporal de los roedores. Este efecto en el ratón parece deberse a la activación de los receptores somatodendríticos (De Vry, Psychopharmacology 1995, 121, 1-26) ya que la administración durante dos semanas de un inhibidor de la triptófano hidroxilasa como es la paraclorofenilalanina o la lesión con una neurotoxina selectiva de neuronas serotonérgicas como la 5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT) bloquea por completo el efecto hipotérmico en ratón.
- 60

- En el ensayo realizado con los compuestos de la presente invención, se procesaron lotes de 8-10 ratones ensayándose al menos 4 dosis de los compuestos objeto de estudio. El ensayo consistió en insertar una sonda en el recto del animal midiendo la temperatura basal, siendo éste el tiempo 0 del experimento. Inmediatamente después se procedió a la administración de los compuestos a ensayar por vía subcutánea (s.c) y se midió la temperatura rectal a diferentes tiempos 15, 30, 60, 120 y 240 minutos.
- 65

El experimento muestra que los compuestos ensayados son agonistas del 5-HT_{1A}, de acuerdo con la dosis mínima efectiva administrada y el efecto hipotérmico obtenido.

Ejemplo 25

*Estudios de neuroprotección *in vitro* e *in vivo**

Neurotoxicidad inducida por hipoxia/hipoglucemia

- 10 Se determinó la capacidad de prevenir la neurotoxicidad inducida por hipoxia/hipoglucemia en cultivos primarios de hipocampo de rata (E18). Para la preparación de los cultivos, se disecó el cerebro de los fetos, separando las meninges, y el hipocampo se dispersó en medio Neurobasal suplementado con B-27. Tras centrifugación a 700 g, el pellet se redispersó mecánicamente. Se midió la densidad de la suspensión celular y se tomaron alícuotas para el cultivo en placas Petri, previamente recubiertas de polilisina, utilizando el mismo medio. El cultivo se mantuvo en incubador a 37°C en atmósfera de 95% aire/5% CO₂. Tras 10 días de cultivo, se transfirieron las placas, en un medio sin glucosa, a una cámara en la que se mantuvo durante 2 horas en una atmósfera de 95% N₂/5% CO₂. Antes de la hipoxia, se añadieron los compuestos a estudiar a tiempos y concentraciones variables.

Neurotoxicidad por deprivación de factores tróficos

20 Se estudió también la prevención de la muerte celular con características apoptóticas que resulta tras el mantenimiento de los cultivos de hipocampo en un medio sin suero durante 48 horas (Koh y col., Science 1995, 268, 573-575). En este caso, se empleó inicialmente un medio Eagle modificado (DMEM) con 10% de suero de ternera y, a los 10 días, se transfirieron los cultivos al medio DMEM privado de suero de ternera.

25 En ambos casos, se consideró como índices de toxicidad la medición de la actividad de la deshidrogenasa mitocondrial sobre el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) con medición colorimétrica posterior del formazano formado, que proporciona un índice de supervivencia celular (Nonaka y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 2642-2647).

30 En la siguiente tabla se recogen los resultados, obtenidos.

TABLA 1

35

Compuesto	Protección (%)	
	Deprivación de suero	Deprivación de oxígeno-glucosa
8-OH-DPAT	44,0±1,4	54,0±3,5
(-) -BAYx3702	31,0±2,9	77,5±8,6
(±) -BAYx3702	25,9±2,5	nd
1	10,7±2,4	55,8±12,5
2	19,0±3,3	42,0±7,8
3	13,0±1,3	65,6±4,8
4	15,5±2,2	78,0±6,5
5	29,6±2,8	78,0±6,8
6	36,0±3,2	35,0±7,0
7	32,0±4,0	32,0±8,0

Nd: No determinado

Ejemplo 26

*Estudio de neuroprotección *in vivo**5 *Modelo de isquemia focal en rata*

Se realizó la oclusión intraluminal de la arteria cerebral media (ACM) en rata siguiendo métodos previamente descritos (Justicia y col., J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19, 128-132).

- 10 Las ratas se anestesieron con halotano, manteniendo su temperatura a 37,5°C mediante una manta eléctrica conectada a una sonda rectal y canulando la arteria femoral izquierda para la monitorización de la presión sanguínea. Se expuso la arteria carótida derecha, ocluyendo las ramas extracraneales, y se introdujo un filamento romo de nylon por la carótida externa hasta llegar al nivel donde se ramifica la ACM.
- 15 Los compuestos seleccionados se administraron por vía intravenosa. A las 24 horas del daño isquémico, las ratas se anestesieron con éter, se perfundieron con solución salina y fueron seguidamente decapitadas, extrayendo los cerebros que fueron cortados en rodajas coronales de 1,5 mm. Las rodajas se incubaron seguidamente en cloruro de trifeniltezazolio (TTC) al 4%, que reacciona con las enzimas mitocondriales intactas generando un color rojo que contrasta con la palidez de área infartada, lo que permite su visualización, manteniéndose posteriormente en formalina al 10%.
- 20 El volumen de infarto cerebral (mm^3) se calculó midiendo en un analizador de imagen la superficie afectada en las áreas de la corteza cerebral irrigadas por la ACM y en el estriado y multiplicando el valor medio obtenido en cada rodaja por el espesor de la misma.

25 La infusión intravenosa de 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ del compuesto 5 durante 4 horas redujo significativamente el volumen cerebral infartado en la rata tras oclusión intraluminal de la arteria cerebral media (ACM). El efecto fue observado aún cuando las ratas recibieron el compuesto durante un periodo de 2 horas tras el inicio de la oclusión ACM. El efecto protector fue sólo aparente en la región cortical pero no en la subcortical sin causar alteraciones en la presión sanguínea arterial.

30 En la tabla 2 se recogen los valores de volumen infartado tanto para una solución salina, como para el standard (-)-BAYx3702 y para el compuesto 5.

TABLA 2

Compuesto	Dosis	Volumen infartado (mm^3)		
		Total	Cortical	Subcortical
Salina	-	546,4±51,1	399,2±37,5	147,2±23,4
(-)-BAYx3702	40 $\mu\text{g}/\text{kg}$	376,7±57,8 *	271,2±54,7 *	105,5±9,3
5	40 $\mu\text{g}/\text{kg}$	386,7±47,1 *	262,7±40,9 *	124,0±14,3

* $p<0,05$ frente a control (salino)

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:

5

10

15

20

25

30

35

40

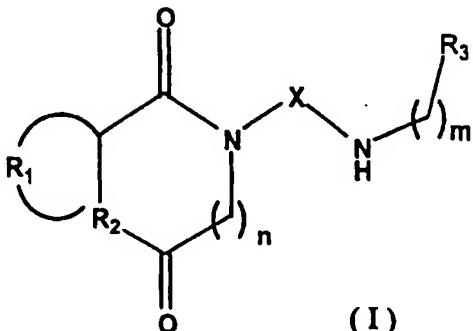
45

50

55

60

65



una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables o una de sus formas estereoquímicamente isómeras, donde:

R_1 se selecciona entre el grupo formado por H, $-(CH_2)_3$ y $-(CH_2)_4-$;

R_2 se selecciona entre el grupo formado por N, S;

n tiene un valor de 0 ó 1;

X se selecciona entre el grupo formado por C_2-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo y $-CH_2-Y-CH_2-$ (donde Y es fenilo);

m tiene un valor de 1 ó 2;

R_3 se selecciona entre el grupo formado por croman-2-ilo, quinolin-2-ilo y -O-fenilo, donde el grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido por C_1-C_6 -alquilo, C_1-C_6 -alcoxi o halógeno;

con la excepción de 2-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 3-[4-[(Croman-2-il)metilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina, 3-[5-[(Croman-2-il)metilamino]pentil]-2,4-dioxotiazolidina, 3-[6-[(Croman-2-il)metilamino]hexil]-2,4-dioxotiazolidina, 3-[6-[(Croman-2-il)metilamino]hexil]-2,4-dioxotiazolidina, 2-[4-[2-(Fenoxi)etilamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol, 3-[4-[2-(Fenoxi)etilamino]butil]-2,4-dioxotiazolidina.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque m es 1 y R_3 es croman-2-ilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 se selecciona entre el grupo formado por $-(CH_2)_3$ y $-(CH_2)_4-$; R_2 es N; n es O; y X es C_2-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o $-CH_2-Y-CH_2-$, donde Y es fenilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 se selecciona entre el grupo formado por $-(CH_2)_3$ y $-(CH_2)_4-$; R_2 es N; n es 1; y X es C_2-C_{10} -alquilo, C_2-C_{10} -alquenilo o $-CH_2-Y-CH_2-$, donde Y es fenilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado porque X es C_2-C_{10} -alquilo, (E)-2-butenilo, 3-metilbencilo o 4-metilbencilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 es H; R_2 es S; n es 0; y X es C_2-C_{10} -alquilo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque m es 2 y R_3 es -O-fenilo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de C_1-C_6 -alcoxi, C_1-C_6 -alquilo o halógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque R_1 se selecciona entre el grupo formado por $-(CH_2)_3$ y $-(CH_2)_4-$; R_2 es N; n es 0 ó 1; y X es C_2-C_{10} -alquilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque R_1 es $-(CH_2)_3$; R_2 es N; n es 0; y X es C_2-C_{10} -alquilo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, caracterizado porque el grupo fenilo está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, etilo, propilo, isopropilo o bromo.

ES 2 238 015 A1

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque m es 1 y R₃ es quinolin-2-ilo.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque R₁ se selecciona entre el grupo formado por -(CH₂)₂, y -(CH₂)₄-; R₂ es N; n es 0 ó 1; y X es C₂-C₁₀-alquilo.
5 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque R₁ es -(CH₂)₃ y n es O.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto se selecciona de:
 - 10 • 2-[4-[(Croman-2(R)-il)methylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 15 • 2-[4-[(Croman-2(S)-il)methylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 20 • 2-[4-[(Croman-2-il)methylamino]butil]-1,3-dioxoperhidroimidazo[1,5-a]piridina;
 - 25 • 2-[4-[(Croman-2-il)methylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-a]pirazina;
 - 30 • 2-[5-[(Croman-2-il)methylamino]pentil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 35 • 2-[6-[(Croman-2-il)methylamino]hexil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 40 • 2-[3-[(Croman-2-il)methylamino]propil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 45 • 3-[8-[(Croman-2-il)methylamino]octil]-2,4-dioxotiazolidina;
 - 50 • 2-[8-[(Croman-2-il)methylamino]octil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 55 • 2-[3-[(Croman-2-il)methylamino]methyl]benzil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 60 • 2-[4-[(Croman-2-il)methylamino]methyl]benzil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 65 • (E)-2-[4-[(Croman-2-il)methylamino]but-2-enil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 70 • 2-[4-[2-(o-Metoxifenoxy)ethylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 75 • 2-(4-[2-(m-Metoxifenoxy)ethylamino]butil)-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 80 • 2-[4-[2-(o-Bromofenoxy)ethylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 85 • 2-[4-[2-(m-Bromofenoxy)ethylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 90 • 2-[4-[2-(o-Etilfenoxy)ethylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 95 • 2-[4-[2-(m-Etilfenoxy)ethylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 100 • 2-[4-[2-(o-Isopropilfenoxy)ethylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 105 • 2-[4-[(Quinolin-2-il)methylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 110 • 2-[4-[(2-(o-Etoxifenoxy)ethylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]imidazol;
 - 115 • 2-[4-[(2-(o-Isopropoxifenoxy)ethylamino]butil]-1,3-dioxoperhidropirrolo[1,2-c]-imidazol;

sus sales farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isómeras.

- 55 15. Composición farmacéutica caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 60 16. Uso de un compuesto para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de estados patológicos en los que están indicados los agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, caracterizado porque es un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- 65 17. Uso de acuerdo con la reivindicación 16, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la enfermedad de Parkinson, del daño cerebral producido por el *ictus* tromboembólico o por traumatismos craneoencefálicos, depresión, migraña, dolor, psicosis, desórdenes de ansiedad, desórdenes de agresividad o desórdenes del tracto urinario.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- (11) ES 2 238 015
(21) Nº de solicitud: 200400205
(22) Fecha de presentación de la solicitud: 30.01.2004
(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) Int. Cl.: C07D 487/04, 277/04, A61K 31/4188, 31/381, A61P 9/10 // (C07D 487/04, 209:00, 235:00)(C07D 487/04, 221:00, 235:00)(C07D 487/04, 209:00, 241:00)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	LOPEZ RODRIGUEZ, M.L. et al. "Design and synthesis of 2-[4-(m-(ethylsulfonamida)phenyl)piperazin-1-yl]butyl]-1,3-dioxoperhydropyrrolo[1,2-c]imidazole (EF-7412) using neural networks. A selective derivative with mixed 5-HT1A/D2 antagonist properties". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, Vol. 9, páginas 1679-1682. Todo el documento.	1-17
A	ES 2052829 T3 (BAYER AG) 16.07.1994, páginas 2,3.	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del Informe 18.03.2005	Examinador H. Aylagas Cancio	Página 1/1
--	---------------------------------	---------------